AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
VORSTAND: PROFESSOR DR. SCHITTENHELM

ZUM MECHANISMUS DER TAKATA-REAKTION

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

VERFASST UND EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

KURT MAYER
VILLINGEN I. SCHWARZWALD

MÜNCHEN 1938

DRUCK DER UNIVERSITÄTSDRUCKEREI H. STÜRTZ A.G., WÜRZBURG

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent: Professor Dr. *Schittenhelm*

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Dezember 1937

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus
„Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin", 104. Band, 3. Heft.
Verlag von Julius Springer, Berlin.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554005_0091

Seit etwa 2 Jahren wird an unserer Klinik bei den meisten Kranken die *Takata*-Reaktion (T.R.) angestellt. Als praktisch hat sich hierbei folgende Ausführung ergeben: Es werden nur 6 Röhrchen zur Verdünnung genommen, beginnend mit der Verdünnung $^1/_8$, da erfahrungsgemäß in den beiden ersten Röhrchen (Verdünnung $^1/_2$ und $^1/_4$) sich der Niederschlag fast immer wieder auflöst. Diese Anordnung hat den großen Vorteil der Serumersparnis, so daß also die Reaktion noch mit 0,25 ccm Serum angestellt werden kann, eine Menge, die wohl immer zur Verfügung steht. Damit ist die Methode mindestens der Reihe der

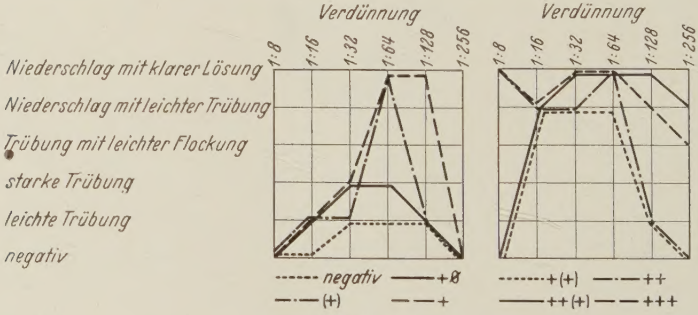

Abb. 1.

Halbmikromethoden zuzuordnen. Weiterhin lesen wir nach 5—6 Stunden ab, so daß die Stationen die Ergebnisse noch am gleichen Tag erhalten können. Die Aufschreibung erfolgt nach dem Schema der Abb. 1. Als negativ bezeichnen wir, wenn keine oder nur leichte Trübung oder höchstens in einem Röhrchen eine starke Trübung vorhanden ist, als +—, wenn 2 Röhrchen eine starke Trübung aufweisen; Flockung in 1 Röhrchen ist (+), in 2 Röhrchen +, in 3 + (+), in 4 ++, in 5 ++ (+), in 6 +++. Einen Unterschied im Grad und in der Stärke der Flockung machen wir im allgemeinen nicht. Eine scharfe Differenzierung ist

vorerst nicht möglich, obwohl z. B. bei Hepatitis oft eine steil ansteigende Zacke zu finden ist, also Niederschlag mit klarer Lösung und deshalb der Gedanke naheliegt, diese Tatsache als Hinweis zu weiterer Differenzierung heranzuziehen. Der praktische Arzt kann sich jedenfalls durch die genannte einfache Angabe, ähnlich wie bei der Wa.R., ein klares Bild von der Stärke der Serumeiweißveränderung machen. Der Streit, was als positiv und als negativ anzusehen ist, wäre damit hinfällig. Eine Flockung in irgendeinem Röhrchen nach 5 Stunden weist sicher auf eine Veränderung der Serumeiweißkörper hin und gibt einen Fingerzeig, an welche Erkrankungen zu denken ist. Im Vordergrund stehen die Lebererkrankungen, doch sind immer auch andere Krankheiten in Betracht zu ziehen, wie aus zahlreichen Untersuchungen hervorgeht.

In einer früheren Arbeit kamen wir in systematischen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß weder Abbauprodukte des Eiweißstoffwechsels, noch solche des Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels direkt einen Einfluß auf die T.R. haben, daß auch Schwankungen des anorganischen Salzgehaltes in physiologisch und pathologisch möglichen Grenzen als Faktor für den positiven Ausfall verneint werden können. Wir führten eine große Reihe von Versuchen mit Zusatz im Reagenzglas aus und zogen die Schlußfolgerung, der auch die weitaus größte Anzahl anderer Forscher zustimmen, daß für die positive Reaktion nur eine qualitative und vielleicht noch quantitative Veränderung der Serumeiweißkörper schuld sein müsse. Auf Grund unserer Ergebnisse gingen wir noch einen Schritt weiter und nahmen an, daß das Vorhandensein bzw. die Vermehrung von NH_2-Gruppen eine wichtige Rolle für das Zustandekommen eines positiven Ausfalls der T.R. spielen, während SH- und S-Gruppen eher eine Tendenz zur Flockungsverhinderung zeigen. Obwohl diese Ergebnisse nur durch Zusatzstoffe gewonnen wurden, liegt doch der Gedanke auf der Hand, daß diese Gruppen auch am fertigen Eiweißmolekül ihre Wirkung zeigen, sei es, daß ihre absolute Verminderung oder Vermehrung die chemischen und physikalischen Eigenschaften desselben verändern, sei es, daß ihr relatives Überwiegen mehr an der Peripherie des Moleküls sich in ähnlichem Sinne auswirkt. Es werden dadurch vor allem die Ladungsverhältnisse verschoben, auch die Menge des Quellungswassers steht damit zweifellos in engem Zusammenhang. Diese zwei Punkte bestimmen ja in erster Linie die Stabilität eines Kolloids und dementsprechend auch, ob wir dasselbe in die Reihe der lyophilen oder lyophoben Kolloide einreihen. Die Ladung hängt aber weitgehend zusammen mit dem Vorhandensein von aktiven Gruppen (COOH, NH_2, SH, OH usw.) oder von der Lage derselben im Molekül. In zweiter Linie ist es die Molekülgröße, die hier hereinspielt, indem im allgemeinen die Löslichkeit mit der Größe desselben abnimmt.

Bei dieser Beeinflußbarkeit durch NH_2- und SH-Gruppen wurde wenigstens für die takatapositiven Fälle, die mit einer Leberschädigung einhergehen, erörtert, ob nicht die Desaminierungsfähigkeit der Leber primär geschädigt und dadurch eine fehlerhafte Zusammensetzung des Eiweißes bedingt sei, oder ob weiterhin durch Amine, die dabei entstehen können, unter Umständen direkt oder indirekt durch Leberschädigung ein Positivwerden der T.R. die Folge sein könne. Ja wir warfen sogar den Gedanken auf, ob nicht bei reparablen Fällen therapeutisch mit Stoffen, die ein hohes Redoxpotential aufweisen, eingegriffen werden soll, obwohl wir in einem eigenen Versuch bei einem allerdings irreparablen chronischen Gelenkrheumatismus vorerst einen Mißerfolg zu verzeichnen hatten.

Ohne zunächst diese Gedankengänge weiter zu verfolgen, setzten wir unsere systematischen Untersuchungen über den Mechanismus der T.R. fort. Im Vordergrund stand zunächst die *Frage: Woraus besteht der Niederschlag? Takata* selbst hält ihn offenbar für kolloidales Quecksilberoxyd, eine Anschauung, die dann von sehr vielen Nachuntersuchern ohne weitere Eigenuntersuchung übernommen wurde. Er schließt dies hauptsächlich aus der Farbe des Niederschlags, da nur kolloidales Quecksilberoxyd sich mit Fuchsin blauviolett färbe und die Niederschläge wenigstens in den stärkeren Verdünnungen dieses Aussehen haben. In den schwächeren haben wir aber sehr oft weißliche, ja sogar rein weiße Flockungen, die schon rein makroskopisch an einen Eiweißniederschlag erinnern. Andere wie *Jezler* und *Rappolt* sind der Meinung, daß es sich um Einwirkung zweier Kolloidsysteme aufeinander handelt. *Röhrs* und *Kohl-Egger*, auch *Schindel*, glauben mehr an eine Sublimatfällung von Eiweißkörpern. *Seiler* und *Rehm* kommen in ihren Untersuchungen, die allerdings hinsichtlich dieser Frage zum größten Teil ohne Serum durchgeführt sind, zu dem Schluß, daß die T.R. keine Kolloid-Kolloidreaktion sei, sondern daß das Quecksilber in echter Lösung in dieselbe eintrete und sich ein Quecksilbersalz-Eiweißkomplex bilde, während *Ucko* einen reinen Eiweißkörper, nämlich Globulin, im Niederschlag annimmt. *Gros* erbringt durch chemisch-analytische und qualitative Untersuchungen den Nachweis, daß der Niederschlag aus einer positiven T.R. nur zum geringsten Teil aus einer Quecksilberverbindung besteht und der ganz überwiegende Teil des Niederschlags Eiweiß ist. Er hält den Niederschlag im Gegensatz zu *Seiler* und *Rehm* für eine Adsorptionsverbindung von Eiweiß mit einer Quecksilberverbindung, wahrscheinlich Quecksilberoxychlorid. Quantitative Bestimmungen von Quecksilber werden jedoch hier vermißt wegen der zu geringen Menge des entstehenden Niederschlags mit Schwefelwasserstoff. Weiterhin wurden die Niederschläge von sämtlichen Röhrchen miteinander vereinigt und die Untersuchung gemeinsam angestellt. Es war natürlich so nicht möglich, wirklich ein klares Bild über die jeweilige Zusammensetzung der Flockung zu erhalten.

Unsere *eigenen Untersuchungen* begannen zunächst mit dem einwandfreien qualitativen Nachweis, daß in der Flockung Eiweiß und Quecksilber vorhanden sein muß. Wir gingen dann einen Schritt weiter, nämlich das Mengenverhältnis dieser beiden quantitativ zu bestimmen. Da die Menge des zu erwartenden Niederschlags, besonders in stärkeren Verdünnungen, nicht groß war, setzten wir nach Möglichkeit den Takata mit der 10fachen Menge an. Auch erfolgte bedauerlicherweise der Ansatz anfangs in 8 Röhrchen und nicht in 6, wie es sich heute als praktisch erwiesen hat. Wir hätten so die Niederschlagsmenge vervierfachen können. Auch nahmen wir meist nur das Serum von solchen Kranken, das Niederschläge mit klarer Lösung zeigte, einmal wegen

der Menge, weiterhin wegen der leichteren Auswaschbarkeit. In diesem Zusammenhang möchten wir aber betonen, daß je nach der Krankheit, die den positiven Takata verursacht, der Niederschlag in qualitativer und quantitativer Beziehung Verschiebungen aufweisen kann. Ein restlos klares Bild könnten nur Untersuchungen in größtem Maßstab geben, eine Arbeit, die nur sehr schwer und über Jahre hinaus durchzuführen wäre; denn, wie schon einmal betont, handelt es sich meist um schwere Krankheitsbilder und es ist in den seltensten Fällen möglich, größere Mengen Blut zu entnehmen, ohne dem Kranken zu schaden. Es kamen also nur Kranke in Frage, bei denen sich eine Blutentnahme in die Therapie einordnen ließ.

Die *Technik* war kurz folgende: Die Niederschläge wurden zentrifugiert, die Mutterlauge abgehebert und nun mit destilliertem Wasser gut durchgewaschen. Dabei scheint ein kleiner Teil in Lösung zu gehen. Die Denaturierung des Eiweißes erreicht nämlich bei der T.R. weit geringere Grade als beispielsweise bei der Fällung mit Phosphorwolframsäure, Alkohol, Kochprobe usw. Der geringe Verlust konnte nicht berücksichtigt werden. Es wurde wieder zentrifugiert und abgehebert und dieses so lange wiederholt, bis die Waschwasser keine Cl-Ionenreaktion mehr gaben. Nunmehr wurden die Niederschläge getrennt mit 10%iger Salzsäure versetzt und am Rückflußkühler gekocht, wobei bald wieder klare Lösung eintrat. Das Eiweiß wurde dabei so weit hydrolysiert, daß alles Hg aus seinem Verband gelöst war und als Chlorid vorlag. Es wurde nun quantitativ in ein 25 ccm-Kölbchen gespült und je 10 ccm zur Bestimmung von Hg und Stickstoff verwendet. Der Stickstoff wurde nach *Kjeldahl* bestimmt. Für die Hg-Bestimmung leiteten wir in der Wärme Schwefelwasserstoff in die salzsaure Lösung ein, bis alles Hg als HgS ausgefallen war, saugten am Goochtiegel ab und trockneten nach sorgfältigem Auswaschen bei 100° bis zur Gewichtskonstanz. War wenig Quecksilberniederschlag zu erwarten, so nahmen die wir ganze Lösung zur Bestimmung des Hg und veraschten das Filtrat von der Hg-Fällung quantitativ für die N-Bestimmung. Für den Cl-Nachweis hydrolysierten wir eine ganze Reihe eines Ansatzes statt mit HCl mit 5%iger Schwefelsäure. Der übliche Nachweis mit Silbernitrat fiel in sämtlichen Röhrchen negativ aus. Selbstverständlich haben wir bei verschiedenen takatapositiven Seren die Niederschläge daraufhin untersucht, jedoch nie Cl nachweisen können, vorausgesetzt, daß die Niederschläge wirklich vorher so gut gewaschen waren, daß das Waschwasser chlorfrei war, was oft 8—10maliges Waschen notwendig machte.

Damit sind alle Anschauungen, die von verschiedenen Forschern diskutiert wurden, daß nämlich irgendeine Chlorverbindung des Hg wie Quecksilberoxychlorid oder Quecksilberchlorid (Sublimat), oder $HgCl_4$-Ionen in den Niederschlag eintreten, hinfällig. *Es kann sich nurmehr um Hg oder HgO handeln.* Die Entscheidung mußte zugunsten des HgO fallen, nachdem *Takata* nachgewiesen hat, daß nur dieses mit Fuchsin die Färbung gibt, die wir auch in den Niederschlägen wiedersehen. Ob freilich die Farbe nicht auch auftritt, wenn Hg an eine alkoholische Hydroxylgruppe getreten ist, nach Art des Kupfers bei der *Fehling*schen Lösung, ist unentschieden. Auch ist sicher wenigstens bei den stärkeren Verdünnungen ein Teil des Hg als Hg in den Niederschlag eingetreten. Die weitere Frage, ob es sich um eine echte Verbindung, etwa eine

Molekülverbindung oder Bindung durch Haupt- oder Nebenvalenzen handelt, ist nicht zu beantworten. Ein direkter einfacher Beweis läßt sich hier nicht führen.

Wir hatten uns zur weiteren Aufklärung des Mechanismus der T.R. mit der Frage zu beschäftigen, wie Metalle überhaupt auf Eiweiß einwirken. *Poulsson* schreibt darüber: „Die meisten Metalle fällen das Eiweiß als einen unlöslichen festen Belag, der das Gewebe bedeckt und so die Wirkung auf die Oberfläche beschränkt. Einzelne Albuminate dagegen haben eine lockerere Beschaffenheit oder sind im Überschuß von Eiweiß und in Salzlösungen (Kochsalz) löslich. . . . Ein Typus für die erste Klasse von Metallen ist das Blei, für die zweite das Quecksilber. Zwischen beiden Extremen stehen (mit dem Blei angefangen) die übrigen ungefähr in folgender Ordnung: Fe, Al, Zn, Cu, Ag. Sie stehen jedoch alle dem Blei näher als dem Hg *(Schmiedeberg)*." Jedenfalls ist daraus zu ersehen, daß dem Hg eine gewisse Sonderstellung in seinem Verhalten gegenüber Eiweiß zukommt. *Poulsson* schreibt weiter über das Hg: „Alle Hg-Verbindungen unterliegen bei der Resorption der gleichen chemischen Veränderung. Sie bilden mit Eiweiß Verbindungen, die in überschüssigem Eiweiß oder Kochsalz löslich sind, oder Doppelsalze aus Hg-Albuminat und Kochsalz." Man darf annehmen, daß dies nicht bloß für die Resorption gilt, sondern überhaupt für das Zusammentreffen von Hg und Eiweiß.

Bevor wir auf die einzelnen Niederschläge eingehen, möchten wir uns mit der Tatsache beschäftigen, daß in den ersten beiden Röhrchen und sehr oft noch in dem 3., also in den Verdünnungen $^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_8$ bei Zugabe des *Takata*-Reagenses zunächst ein Niederschlag entsteht, der sich aber meist mehr oder weniger schnell wieder auflöst. Nur selten bleibt er zum geringeren Teil bestehen. Diese Erscheinung, also die Geschwindigkeit der Auflösung, ist wieder ganz abhängig von der Krankheit und von der Stärke der Flockungsbereitschaft. Sie ist ebenfalls ein Ausdruck einer veränderten Eiweißzusammensetzung, die sich aber meist auch im Grad der Flockung in den anderen Röhrchen kundtut und für die klinische Auswertung vernachlässigt werden kann, solange die feinere Differenzierung nicht weiter vorgetrieben ist. Für die Untersuchung des Mechanismus der T.R. kann aber diese Tatsache nicht ganz außer acht gelassen werden, da sie uns auf eine bisher nur kurz erwähnte Eigenschaft der Kolloide bringt, nämlich die Peptisation bzw. Dissolution.

Die spontane Auflösung der stark lyophilen Kolloide — wir haben schon betont, daß der Denaturierungsvorgang bei der T.R. verhältnismäßig gering ist — ist überwiegend durch Solvatation der Teilchen bedingt. Diese wiederum ist zum Teil abhängig von elektrischen Prozessen, indem die Hydratation der Teilchen durch die elektrische Ladung beeinflußt wird. Die Bedeutung der elektrischen Ladung bei der Quellung geht vor allem aus den Arbeiten von *Wo. Pauli* hervor. Mit zunehmender Ladung der Gel-Teilchen nimmt die Quellung zu. Die adsorbierten Ionen und ebenso die durch Oberflächendissoziation gebildeten Komplexe binden je nach der Eiweißart verschiedene Mengen Wasser. Es tritt durch die Flüssigkeitsaufnahme Volumenvergrößerung ein, die wir als „Quellung" bezeichnen. Dies ist ein Dispersionsvorgang, bei dem die Bausteine eines Aggregates weiter voneinander entfernt werden. Das Quellungsmittel tritt in das Innere des quellenden Körpers

ein und drückt die Bausteine auseinander. Offenbar haben wir in der obengenannten Eigenschaft der Auflösung des Niederschlages in den ersten Röhrchen eine sog. unbegrenzte Quellung vor uns, die bis zur Auflösung fortschreitet. Der Endzustand ist also ein Sol.

Die Geschwindigkeit der Auflösung kann nach *Ostwald* und *Schmidt* und nach *v. Buzágh* gemessen werden. In unserem Falle könnte man das in ganz grobem Überschlag einfach so machen, daß man die Zeit mißt, bis zu der eine vollständige Lösung des Niederschlages in den ersten Röhrchen eingetreten ist. Aus diesen Überlegungen geht ohne weiteres hervor, daß diese Unterschiede letzten Endes nur Unterschiede in der qualitativen und vielleicht auch quantitativen Zusammensetzung der Eiweißkörper aufzeigen. Diese Tatsache der verschiedenen Geschwindigkeit der Auflösung des Niederschlags in den ersten Röhrchen bewog schon *Gros* und auch *Gemeinhardt* zur Forderung nach einer einheitlichen Ablesungszeit. Wir schließen uns dieser Forderung vollständig an, glauben aber nach unseren eingangs gemachten Ausführungen diese Frage nach jeder Richtung zufriedenstellend gelöst zu haben, indem wir die ersten beiden Röhrchen überhaupt weglassen und nach 5 Stunden ablesen. Sollte sich auch im ersten Röhrchen (bei 8 Röhrchen im dritten), dann noch ein Niederschlag zeigen, so schreiben wir ihn als solchen auf, selbst wenn er sich nach 24 Stunden wieder gelöst hätte. Damit haben wir der Geschwindigkeit der Peptisation als einer charakteristischen Eigenschaft eines veränderten Eiweißes Rechnung getragen.

Nach der von *Takata* im Jahre 1925 gefundenen Sublimat-Fuchsin-Reaktion beruht die Färbung von Fuchsin darauf, das $HgCl_2$ in Gegenwart von Alkali-Ionen in geringer Konzentration mit Fuchsin eine Blaufärbung gibt. Diese Farbe wird an HgO bzw. Quecksilberoxychlorid adsorbiert. Normalerweise entsteht allmählich ein Niederschlag, der aber durch Schutzkolloide wie Eiweiß in Lösung gehalten wird. Diese Schutzwirkung kommt aber nur normalen Seren zu, während bei takatapositiven infolge des veränderten Serums diese mehr oder weniger gestört ist. Die Adsorption des gefärbten Quecksilber-Fuchsin-Komplexes ist deutlich an der Farbe des Niederschlages zu erkennen. Schon wegen der besseren Sichtbarkeit einer gefärbten Flockung haben wir die Zugabe von Fuchsin beibehalten, obwohl manche Untersucher glauben, derselben entraten zu können. Ob und inwieweit sonst das Fuchsin für die Reaktion notwendig ist, haben wir nicht in den Rahmen unserer Arbeit einbezogen. Wie schon vorher erwähnt, sind die Niederschläge bei stärkerer Verdünnung am stärksten blau gefärbt, während bei den schwächeren Verdünnungen dieselben eine mehr weißliche, oft sogar rein weiße Farbe zeigen, so daß man schon rein äußerlich annehmen möchte, daß hier der Hg-Gehalt sehr gering ist. Ein Blick auf die Tabelle 1 bestätigt auch im großen und ganzen diese Vermutung.

Tabelle 1.

Nr.	Eiweißgehalt des Serums in g-%		Verdünnung	Theoretisch möglicher Eiweißgehalt in mg	Gefundenes Eiweiß im Niederschlag in mg	Theoretischer Hg-Gehalt in mg	Gefundenes Hg im Niederschlag in mg
1	8,2	10facher Ansatz	1/8	102,5	15,6	5,6	—
			1/16	51,2	28,1	5,6	4,3
			1/32	25,6	24,8	5,6	4,5
			1/64	12,8	12,3	5,6	4,6
			1/128	6,4	6,1	5,6	4,1
			1/256	3,2	3,3	5,6	3,1
2	7,2		1/8	90	13,7	5,6	—
			1/16	45	26,2	5,6	4,1
			1/32	22,5	20,1	5,6	4,5
			1/64	11,2	10,9	5,6	4,4
			1/128	5,6	5,2	5,6	2,4
			1/256	2,8	2,8	5,6	1,2
3	6,0		1/8	75	—	5,6	—
			1/16	37,5	7,5	5,6	2,4
			1/32	18,8	15,5	5,6	4,0
			1/64	9,4	9,1	5,6	4,1
			1/128	4,7	4,7	5,6	2,9
			1/256	2,3	2,1	5,6	1,3
4	6,8		1/8	85	—	5,6	—
			1/16	42,5	14,4	5,6	1,8
			1/32	21,3	19,2	5,6	3,5
			1/64	10,7	10,6	5,6	3,6
			1/128	5,3	5,1	5,6	2,5
			1/256	2,6	2,7	5,6	1,1
5	7,0	20facher Ansatz	1/8	175	—	11,2	—
			1/16	87,4	11,9	11,2	—
			1/32	43,8	12,7	11,2	1,0
			1/64	21,8	19,6	11,2	4,3
			1/128	10,9	10,4	11,2	4,6
			1/256	5,5	5,4	11,2	7,2
6	6,8		1/8	170	—	11,2	—
			1/16	85	24,2	11,2	4,3
			1/32	42,5	33,4	11,2	10,5
			1/64	21,3	21,8	11,2	11,1
			1/128	10,6	10,6	11,2	5,2
			1/256	5,3	—	11,2	—
7	6,1		1/8	152,5	—	11,2	—
			1/16	76,2	—	11,2	—
			1/32	38,1	19,4	11,2	2,2
			1/64	19,0	9,4	11,2	0,9
			1/128	9,5	—	11,2	—
			1/256	4,7	—	11,2	—

Betrachten wir jetzt die einzelnen Röhrchen der quantitativen Untersuchung. Beim 1. (Verdünnung $^1/_8$) — bei Ansatz mit 8 Röhrchen gilt diese Überlegung für die ersten 3 — besteht der Niederschlag aus reinem Eiweiß ohne Hg. Hier ist aber nur ein Teil des vorhandenen Eiweißes ausgefallen, der andere, meist größere Teil, ist in Lösung.

Zweifellos hat das Hg mit einem Teil des Eiweißes reagiert, entweder in Form von Hg oder Quecksilberoxychlorid, oder $HgCl_4$-Ionen. Da aber Eiweiß im Überschuß vorhanden ist, geht die Verbindung in Lösung. Trotzdem findet eine Verschiebung der Ladungsverhältnisse überhaupt statt, so daß die lyophoben Anteile, wir nehmen an die Globuline, isoelektrisch werden und ausfallen. Irgendeine Adsorption von HgO ist nicht möglich, da alles Hg vom löslichen Eiweißteil beschlagnahmt ist. Beim 2. Röhrchen (Verdünnung $^1/_{16}$) haben wir manchmal noch die gleichen Verhältnisse. Hier scheint aber im allgemeinen die Grenze der Eiweißkonzentration erreicht zu sein, die gerade noch genügt, alles Hg chemisch zu binden. Selbstverständlich spielt hier schon der Eiweißgehalt des Serums überhaupt eine Rolle und weiterhin die Art des Eiweißes, wobei die Bindungsfähigkeit schwankt. Der Niederschlag ist wieder nur Eiweiß, keine Hg-Verbindung; ein geringer Teil des überschüssigen Hg wird adsorptiv als HgO mitgerissen. Erkennbar ist dies an der schon zunehmenden Blaufärbung. Beim Röhrchen 3 ($^1/_{32}$) nimmt die Eiweißmenge des Niederschlages zu, obwohl der Gesamtgehalt in dieser Verdünnung abnimmt. Dementsprechend wird auch die Menge für das adsorbierte HgO größer, die blaue Farbe wird stärker. Bei Röhrchen 4 (Verdünnung $^1/_{64}$) gilt dies noch mehr.

Dazu treten nunmehr andere Erscheinungen auf. Der Eiweißniederschlag wird der Verdünnung entsprechend kleiner. Der Hg-Gehalt nimmt zu. Wir müssen uns folgende Fragen vorlegen: 1. Ist jetzt auch noch alles Hg adsorbiertes HgO? 2. Warum fällt von jetzt ab alles Eiweiß quantitativ aus? Zu Frage 1 möchten wir bemerken, daß wir bei diesen Verdünnungen das Hg im Überschuß vorliegen haben, also genügend für eine salzartige Hg-Eiweißverbindung des Gesamteiweißes. Diese fällt aus und reißt HgO adsorptiv mit. Freilich ist nicht bewiesen, daß HgO nicht auch zum Teil selbständig als Kolloid ausfallen kann. Wir möchten dieses jedoch annehmen, weil die Menge des Hg einige Male so groß ist, daß eine andere Erklärung schwer fällt. Uns sind keine Untersuchungen bekannt, wieviel ein normales Serum bei Zugabe von einem Überschuß von *Takata*-Reagens Hg im Niederschlag enthält, also wieviel es überhaupt Hg aufnehmen kann. Die pathologischen Seren würden sich sicher auch wieder anders verhalten. Wir möchten aber darauf hinweisen, daß wir hier schon Verdünnungen erreicht haben, die scheinbar für alle Sole eine erhöhte Ausfalltendenz bewirken. In diesem Zusammenhang sei an die quantitative Abtrennung von Eisen als $Fe(OH)_3$ im Analysengang in der Chemie erinnert, wobei aus der Erfahrung heraus vorgeschrieben ist, die kolloidale Lösung stark zu verdünnen *(Manchot)*.

Damit kommen wir zu der *2. Frage: „Warum fällt bei den stärkeren Verdünnungen das Gesamteiweiß aus?* Zunächst liegt der Gedanke nahe, daß das Gesamteiweiß, also auch die Albumine, von der Veränderung

bei stark positivem Takata — wir haben nur bei solchen Fällen die quantitative Bestimmung durchgeführt — mitbetroffen sind. *Seiler* und *Rehm* nehmen dies ja an und es ist nicht einzusehen, warum die Albumine bei einer Schädigung des eiweißbildenden oder umbildenden Organs verschont werden sollen. Es macht den Eindruck, als ob auch die Albumine in Richtung Globuline in ihrem Aufbau verändert sind, so daß vielleicht ihre Solvathülle nicht mehr so dick ist, und auch die Ladungsverhältnisse sich mehr denen der Globuline nähern. Damit hätten sie aber eine weit größere Tendenz zur Flockung als die gewöhnlichen Albumine bei einem Gesunden. In neuerer Zeit machte *Svedberg* eine sehr wichtige Feststellung bei seinen Studien über das Molekulargewicht der Eiweißkörper; mittels der Ultrazentrifuge fand er, daß die Albumine bei steigender Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung eine größere Sedimentationsgeschwindigkeit zeigen, also mehr den Charakter und die Molekülgröße der Globuline annehmen. Damit wäre eine Erklärung dafür gegeben, was überall als erhöhte Flockungsbereitschaft bei einer gewissen Verdünnung angesprochen wird. Bei der T.R. finden sich am leichtesten die stärksten Niederschläge bei den Serumverdünnungen $^1/_{32}$—$^1/_{64}$, also im Mittel ungefähr bei $^1/_{50}$. *Weltmann* wählt bei seinem Koagulationsband die Serumverdünnung $^1/_{50}$ und variiert die Elektrolytzugabe. Auf der gleichen Erfahrung beruht auch die neueste Angabe von *Takata* und *Dohmoto* über die Ermittlung der „Flockungszahl", indem zu mehreren Röhrchen, die auf das 50fache verdünntes Serum enthalten, eine bestimmte Menge Soda und Fuchsin in steigenden Dosen zugeführt wird, bis Flockung eintritt. Dieselbe Erkenntnis verwerten auch *Mancke* und *Sommer* bei ihrer „abgestuften T.R.", wenn auch hier die Serumkonzentration etwas größer gewählt wird. In diesem Zusammenhang möchten wir auch auf die bekannten Untersuchungen *Straubs* hinweisen. Setzt man einer Eiweißlösung, z. B. Blutserum eine 8%ige Aluminiumacetatlösung zu, so wird das Eiweiß nicht gefällt. Verdünnt man aber mit 10 Teilen Wasser, so tritt eine Ausflockung und zugleich eine Gelatinierung ein. Diese Vorgänge erinnern etwas an die Beobachtung, die man beim chemischen Arbeiten mit übersättigten Lösungen oft machen kann, daß nämlich die Ausfällung erst erfolgt bei einer gewissen Verdünnung. Damit zeigen auch die Erscheinungen beim Umkrystallisieren Verwandtschaft. Auf das Serumeiweiß sinngemäß übertragen, würde das bedeuten, daß wir auch hier übersättigte Lösungen vorliegen haben und die gegenseitige Hinderung der Eiweißmoleküle und anderer Substanzen erst von einer Verdünnung ab $^1/_{50}$ aufgehoben wäre. Wir möchten nochmals ausdrücklich betonen, daß wir mit Ausnahme von Nr. 7, Tabelle 1, die Untersuchungen bei Seren vorgenommen haben, die stark takatapositiv waren und außerdem meist Niederschläge mit klarer überstehender Mutterlauge hatten. Unsere Ausführungen beziehen sich also auf diese extremen

Fälle. Bei schwächer positiven Seren haben wir ja auch meist Flockung mit Trübung in der überstehenden Flüssigkeit und dementsprechend andere Niederschlagsmengen und andere Zusammensetzung. Wie stets im biologischen Geschehen, sehen wir auch hier Übergänge vom normalen bis zum stark positiven Serum.

Ohne weiter auf all diese biologisch so wichtigen und interessanten Fragen einzugehen, kann hinsichtlich des *Mechanismus der T.R. auf Grund unserer quantitativen Bestimmungen* gesagt werden, daß es sich um eine *Kolloid-Kolloidreaktion* handelt. *Bei normalen Seren wirken die beiden Kolloidsysteme Eiweiß* und *HgO als Schutzkolloide aufeinander. Bei pathologischen, takatapositiven Seren ist diese Schutzwirkung aufgehoben und es erfolgt Gelbildung der einzelnen Sole oder beider zusammen.*

Die bisherigen Ergebnisse zeigen mit aller Deutlichkeit, daß nur die Serumeiweißkörper für den Ausfall der T.R. Bedeutung haben. Diese bestehen aus Albuminen und Globulinen, oder, wenn wir sie nach Zugabe des *Takata*-Reagenses betrachten, aus Albumin-Quecksilberkomplexen und Globulinquecksilberkomplexen. Wir möchten aber betonen, daß wir nur für den letzteren den einwandfrei chemischen Beweis erbracht haben, während für den ersteren lediglich eine vorerst unbewiesene Wahrscheinlichkeit besteht. Der Eintritt des Hg dürfte auch die Ladung in den beiden Komplexen verändert haben und vielleicht sogar die Molekulargröße. Ohne Rücksicht darauf müssen wir annehmen, daß zwei Systeme vorliegen, ein lyophiles und ein lyophobes. Dabei lassen wir zunächst den Unterschied zwischen Albuminen und Globulinen und die molekulare Verschiedenheit ganz außer acht. Zum besseren Verständnis bringen wir die Abb. 67 der Kolloidik von *v. Buzágh*, S. 277 (Abb. 2). Gibt man also zum lyophilen Molekül eine kleine Elektrolytmenge zu, in unserem Falle Kochsalz, so tritt keine Ausflockung ein, da noch die schützende Solvathülle vorhanden ist. Anders beim lyophoben Zustand. Hier genügt die kleine Elektrolytmenge zur Ausfällung. Natürlich bestehen zwischen beiden Systemen Übergänge. Die Dicke der Solvathülle ist nicht immer gleich und auch die elektrische Ladung variiert. Letzten Endes sind aber diese beiden Eigenschaften bedingt durch die qualitative Verschiedenheit des Moleküls.

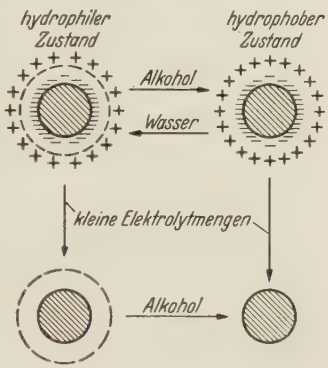

Abb. 2.

Mehrere Versuche, die wir anstellten, demonstrieren diese Tatsache deutlich. Wir setzten bei +-Seren die Verdünnungsreihe statt mit 0,9%iger Kochsalzlösung mit destilliertem Wasser an. Fast immer verschob sich die Flockung nach der negativen Richtung, wobei oft gar kein Niederschlag mehr auftrat, oder zum mindesten derselbe stark verringert wurde. +++-Serum wurde dabei oft zu +, unter Umständen sogar zu —. Auch hier ließen sich wieder Unterschiede je nach der Beschaffenheit des einzelnen Serums bzw. in weiterer Schlußfolgerung nach den einzelnen Krankheiten feststellen. Diese Regel wurde nur selten

durchbrochen, einmal bei einem +++-Serum, das einen Tag gestanden war und auch mit destilliertem Wasser noch ++ + war, allerdings mit verringerter Niederschlagsmenge. Wahrscheinlich spielt hier schon die Alterung mit herein, worauf in einer späteren Arbeit eingegangen werden soll. Daß nicht in jedem Fall mit destilliertem Wasser eine Ausflockung verhindert werden kann, hängt damit zusammen, daß ja in jedem Serum sowieso schon eine geringe Elektrolytkonzentration vorhanden ist, die eben einmal zur Entladung genügt, ein anderes Mal nicht.

Die *nächste Aufgabe* der systematischen Untersuchung des Mechanismus der T.R. war also die *Menge der lyophilen und lyophoben Moleküle zu bestimmen*, die im Serum vorhanden sind, was mit grobdispers und feiner dispers und weiterhin mit der Molekulargröße fälschlicherweise oft identifiziert wird. In der Klinik erfolgt dies durch Bestimmung der Albumine und Globuline. Dabei muß man aber wohl bedenken, daß keine kleine Elektrolytmenge zugegeben wird, sondern daß die Konzentration des Natriumsulfats 21,5% beträgt. Dies wirkt in erster Linie durch seine elektrolytische Ladung und in zweiter wasserentziehend, was sich auf die Solvathülle so auswirkt, daß sie je nach ihrer Stabilität und Größe verringert wird oder ganz verschwindet. Auf jeden Fall ist diese fraktionierte Koagulation nicht als scharfe Trennung von Albuminen und Globulinen zu werten. Für den klinischen Betrieb allerdings genügt dieses Verfahren in den allermeisten Fällen, weil es uns wenigstens größere Verschiebungen nach der einen oder anderen Richtung zu erkennen gibt. Wir haben also in einer Reihe von takatapositiven Seren die üblichen Albumin- und Globulinbestimmungen durchgeführt (Tabelle 2).

Die Bedeutung der Gesamteiweißwerte soll nach *Hugonot* und *Sohier* darin liegen, daß eine positive T.R. bei Verminderung des Gesamteiweißes vorwiegend für eine Lebererkrankung spricht, bei Vermehrung oder normalen Gesamteiweiß dagegen für eine schwere humorale Störung. *Schindel* und *Barth* und auch *Takata* selbst können dieser Anschauung nicht beipflichten. Auch unsere Ergebnisse lassen solche Schlüsse nicht zu. Der Reststickstoff kann auch nicht mit dem positiven Ausfall der T.R. in Zusammenhang gebracht werden. Bekanntlich wird bei diesem Verfahren mit Trichloressigsäure enteiweißt und wir finden als Reststickstoff rund 3mal so hohe Werte wie bei der Enteiweißung mit Uranylacetat, da dabei wahrscheinlich kleinere Peptide der Flockung entgehen und so im Reststickstoff miterfaßt werden. Ein Blick auf die Tabelle tut aber die *überragende Bedeutung des Albumin-Globulinquotienten* dar. *Fast durchweg* finden wir eine *relative Vermehrung der Globuline*. Wenn wir dieses Ergebnis nach unseren bisherigen Ausführungen anders ausdrücken wollen, so heißt dies, *die Lyosphäre ist bei einem mehr oder weniger großen Anteil der Serumeiweißkörper kleiner geworden, oder das Molekül ist größer geworden und damit*

Tabelle 2.

Nr.	Diagnose	T.R.	Gesamt-N in mg-%	Rest-N in mg-%	Albumin-N in mg-%	Globulin-N in mg-%	Albumin-N / Globulin-N
1	Myodeg. cordis	++	1237	99	738	400	1,84
2a	Nephritis	++	1020	99	418	503	0,85
2b	Nephritis	+ (+)	930	93	366	471	0,77
3	Sarkom	+++	1085	105	446	533	0,87
4	Vitium cordis	+++	804	90	318	396	0,80
5	Nephritis	+++	1395	105	509	781	0,65
6	Myokarditis	++	942	74	359	508	0,71
7	Myodeg. cordis	++	1339	99	508	732	0,69
8	Ikterus	++	1054	86	523	444	1,18
9	Nephritis	++	953	74	421	457	0,92
10	Ikterus	+ (+)	992	99	484	409	1,18
11	Pneumonie	+ (+)	1674	148	646	844	0,77
12	Myel. Leukämie	++	1130	99	589	442	1,33
13	Pleuritis exs.	++	1252	99	521	632	0,83
14	Mitralvitium	+	1280	74	669	536	1,25
15	Ikterus	++	1221	86	555	579	0,96
16	Ikterus	+ (+)	1265	93	623	549	1,14
17	Gasvergiftung	(+)	1203	93	620	509	1,22
18	Myokarditis	(+)	1240	93	663	484	1,37
19	Ikterus	+	1089	81	409	600	0,68
20	Herzinsuffizienz	+++	1202	93	443	665	0,67
21	Apoplexie	++	1438	99	769	570	1,35
22	Aorteninsuffizienz	+	1116	87	490	539	0,91
23	Meningitis	++	1290	68	664	558	1,19
24	Nephrosklerose	+ (+)	1376	81	663	632	1,05
25	Drüsentuberkulose	+	1519	86	735	696	1,05
26	Ikterus	+ (+)	868	78	346	444	0,78
27	Nephrose	(+)	681	68	242	371	0,66
28	Normal	—	1200 rund	90	740	370	2,00

auch die Flockungsbereitschaft. Auch die elektrische Ladung dürfte hier noch eine kleine Rolle spielen, obwohl ein großer Überschuß an Elektrolyt zugegeben wird. Es besteht also eine Zunahme der groben Teilchen, die ja hauptsächlich als Koagulationszentren fungieren *(Wiegner, Galecki).* Treten alle drei genannten Punkte zusammen, also Fehlen der Lyosphäre, Molvergrößerung, völlige Entladung, so muß ein Niederschlag entstehen, vorausgesetzt, daß die Wirkung der Schutzkolloide nicht hinreichend ist, dies zu verhindern; denn diese lagern sich um das zu schützende Kolloid und drücken demselben dann die eigenen Eigenschaften auf. Gehören also die schützenden Teilchen dem lyophilen System an, so nimmt auch das geschützte Teilchen die Eigenschaften der lyophilen Körper an und umgekehrt. Letzterer Fall ist ja seltener, kann aber auch vorkommen, wenn die Teilchen des Schutzkolloids größer sind als die Teilchen des geschützten Kolloids. Bei Globulinvermehrung muß man an diese Tatsache denken.

Um einen gewissen Einblick in die *Wirkung der Schutzkolloide* zu bekommen, stellten wir *folgende Versuche* an: Ein dreifach positives

Serum wurde mit einem negativen zu gleichen Teilen gemischt und dann die T.R. angestellt. Dabei zeigte sich, daß bei dieser Mischung der Verlauf der vorher +++-Kurve zu einer — verschoben wurde (Abb. 3). Bei weiteren Versuchen zeigten sich auch hier mehr oder weniger starke Unterschiede je nach dem Grad der Flockung des takatapositiven Serums und der Herkunft des takatanegativen. Beim Verhältnis 3:1 von negativem zu dreifachpositivem Serum zeigte sich nur noch ein ganz geringer Einfluß. Ähnliche Ergebnisse hatten wir auch bei Zusatz von anderen Eiweißarten, wie z. B. Hühnereiweiß, zu takatapositiven Seren. Hier liegt also eine *klare Schutzkolloidwirkung durch das negative Serum* vor, die vielleicht durch Umladung des positiven Serums bedingt ist. *Es hat also hier eine negative Eiweißlösung bei einem stark positiven Serum die Koagulation zu verhindern vermocht.* Unwillkürlich denken wir in diesem Zusammenhang an die Bluttransfusionen, die ja heute nicht mehr bloß bei Anämien vorgenommen werden, sondern beispielsweise auch bei Infektionskrankheiten. Wir können uns also eine gewisse Vorstellung vom Wirkungsmechanismus der Zuführung gesunden normalen Blutes machen, der nicht bloß auf einer Vermehrung des Blutes und Zuführung lebenswichtiger Substanzen beruht, sondern im letzten Fall in der Hauptsache Wirkungen auslöst, die in ähnlicher Richtung liegen, wie wir sie beim Mischen von takatapositivem und -negativem Serum sehen.

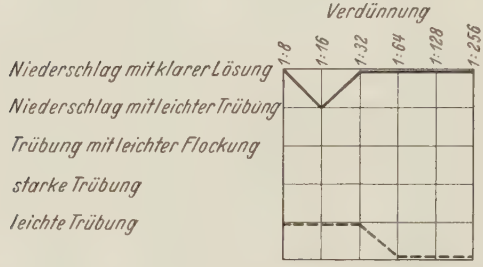

Abb. 3. ——— bei Cirrhoseserum; - - - - - nach Mischen mit gleicher Menge Normalserum.

Die weitaus größte Anzahl aller Untersucher erblicken in einer Globulinvermehrung die alleinige Ursache der *Takata*-Flockung. *Skouge* stellt dies als erster in Frage, indem er an Hand einer Reihe von Erkrankungen eine beträchtliche Globulinvermehrung nachwies, ohne daß die T.R. positiv war. Dieselbe Feststellung machten später *Vigada* und *Lazzaro*, ja *Schindel* und *Barth* konnten sogar weiterhin finden, daß auch in einigen Fällen, selbst bei starkem Überwiegen der Albumine, die T.R. positiv ausfallen könne. *Gros* brachte dann an Hand von über 50 verschiedenen Krankheitsfällen mit positiver T.R. die Erklärung, daß in bestimmten Fällen die quantitative Zusammensetzung der Globulinfraktion, nämlich das Überwiegen der Euglobuline für den positiven Ausfall der T.R. von ausschlaggebender Bedeutung sei. Wenn dieses trotz Überwiegens der Globuline nicht wesentlich vermehrt sei, könne die Reaktion negativ ausfallen. Nur bei starker absoluter Globulinvermehrung

sei eine bestimmte quantitative Zusammensetzung der Globulinfraktion nicht erforderlich. Es scheint ihm sehr fraglich, ob qualitative Veränderungen der Eiweißkörper bei dem Zustandekommen der T.R. die ausschlaggebende Rolle spielen. Eine andere Auffassung scheinen *Seiler* und *Rehm* zu haben. Sie trennten, soweit als möglich, die Globuline durch Dialyse von den Albuminen, lösten die beiden wieder und stellten dann die Reaktion an. Während bei einem takatanegativen Serum in dem Albuminanteil die Reaktion unverändert blieb, in dem Globulinanteil Flockung auftrat, war sie bei einem takatapositiven Serum sowohl in dem Globulin- als auch in dem Albuminanteil positiv. Man kann natürlich einwenden, daß die Trennung nicht scharf gelungen wäre, aber viel besser wird diesem Befunde die Erklärung gerecht, daß überhaupt in der qualitativen Zusammensetzung der Gesamteiweißkörper eine Änderung da sein muß, die teilweise oder auch ganz in die Albuminfraktion hinübergreift. Unseres Erachtens ist das ja nur ein Streit über den Grad der Veränderung. Wie wir schon ausführten, hängt jede Änderung der chemischen und physikalischen Eigenschaften in erster Linie vom Bau des Moleküls ab und in zweiter vom Milieu, in dem sich das Molekül befindet. Die Änderung braucht gar nicht so hochgradig zu sein, daß man dies schon mit den gegenwärtig üblichen Methoden der quantitativen Bausteinanalyse erfassen könnte. Ein Beispiel hierfür ist das Altern des Eiweißes, wobei sich die Viscosität, die Hydratation und Eigenschaften, die mehr auf dem Gebiet der Immunologie und Kolloidchemie liegen, ganz bedeutend ändern, ohne daß sich aber irgendwelche Unterschiede in der quantitativen Zusammensetzung der Bausteine ergeben.

Aus unserer Tabelle ergibt sich jedenfalls bei allen untersuchten, takatapositiven Seren, daß der Albumin-Globulinquotient unter dem normalen 2 liegt. Nur in einem einzigen Fall kommt er nahe an diese Zahl heran. *Es ist also zweifellos die relative Globulinvermehrung der bedeutendste Faktor für das Zustandekommen einer positiven T.R.* Damit stimmen auch die Untersuchungen *Hahns* überein, die man, obwohl an Tierserum gewonnen, zum Vergleich heranziehen kann. Auch *Schreuder* bestätigt durchwegs diese Befunde. Wie bei ihm kann aus unseren Werten gleichfalls meistens eine Verminderung der Albuminwerte ersehen werden.

Die Frage, ob im nativen Blut überhaupt Euglobuline und Pseudoglobuline vorkommen, ist in keiner Weise entschieden. *Svedberg* findet sogar, daß Albumine und Globuline hinsichtlich ihres Dispersitätsgrades vollkommen einheitliche Körper darstellen und Eu- bzw. Pseudoglobuline Kunstprodukte sind. *Block* geht sogar noch einen Schritt weiter und gelangt auf Grund seiner Untersuchungen über die Mengenverhältnisse der Aminosäuren im Serumeiweiß zu der Annahme, daß auch Albumine und Globuline als Kunstprodukte zu betrachten seien.

In diesem Zusammenhang seien auch die Arbeiten von *MacFarlane* erwähnt, der sich eingehend mit der Fraktionierung der Eiweißkörper beschäftigt hat. Der ganze Streit läßt sich nach unseren Ausführungen leicht klären. Es ist gar kein Zweifel, daß die verschieden leichte Ausfällbarkeit durch irgendwelche Ionenzugabe auch einen Unterschied im Molekülbau bedingt, auch wenn diese Unterschiede nicht in der Bausteinanalyse, die doch ein relatives grobes Verfahren darstellt, zum Ausdruck kommen. Wir werden im Gegenteil noch viel mehr Eiweißkörper im Serum haben als nur die, welche durch die Namen Euglobuline, Pseudoglobuline und Albumine bezeichnet sind; denn ändern wir die Methoden der fraktionierten Fällung durch verschiedene Ionen, oder Veränderung der sonstigen Bedingungen der Fällung, so könnten wir sicher auch die genannten Fraktionen noch weiter abteilen. Vielleicht findet doch *Sörensen* den richtigen Ausdruck, wenn er von dem Eiweißmolekül als einem reversibel dissoziablen Komponentensystem spricht, wobei die Kräfte zwischen den Komponenten verhältnismäßig schwache Restvalenzen sind, die durch die physikalisch-chemische Struktur der Komponenten bestimmt sind und natürlich durch die Kräfte in der Lösung beeinflußt werden.

An unserer Klinik führten wir lange Zeit hindurch neben der T.R. auch *genaue Untersuchungen über die Blutfarbstoffabkömmlinge im Urin* durch, wie Bilirubin, Urobilin, Urobilinogen, Pentdyopent und Porphyrin, weiterhin Bilirubin im Serum. *Es besteht keine direkte Beeinflussung der genannten Körper auf die T.R.* Nach heute allgemein üblichen Anschauungen stellt die Leber keine funktionelle Einheit dar, so daß durch irgendwelche Leberschädigung alle Leberfunktionen gleichmäßig betroffen würden. Selbstverständlich können sich Ausfälle von Teilfunktionen der Leber decken, so daß z. B. gleichzeitig eine Bilirubinämie und positiver Takata zusammentreffen, wie man es häufig bei Icterus parenchymatosus sieht.

Anders verhält es sich mit der *Blutsenkungsreaktion*, die wir ebenfalls verglichen.

Nach *Storz* und *Schlungbaum* lassen T.R. und B.S.R. einen engen Zusammenhang miteinander erkennen. *Takata* selbst lehnt eine Parallelität ab. *Rohrer* und auch *Schindel* und *Barth* berichten von takatapositiven Fällen, die gar keine Beschleunigung der B.S.R. zeigten. *Gemeinhardt* stellte die T.R. im Plasma an und konnte ebenfalls keine Parallelität mit der B.S.R. finden. Doch schränkt er diesen Befund dahin ein, daß nicht jede beschleunigte B.S.R. eine positive T.R. nach sich zieht, wohl aber gehe dem Auftreten einer positiven T.R. regelmäßig schon mehrere Wochen vorher eine Beschleunigung der B.S.R. voraus. Eine einmalig auftretende positive T.R. bleibe meist lange bestehen, öfter auch schon bei wieder normal gewordener B.S.R.

Wir können auf Grund unserer vielen Untersuchungen — es handelt sich um rund 500 positive Fälle, wobei freilich schon eine Flockung in einem Röhrchen als positiv gewertet wurde — sagen, *daß eine Beschleunigung*

der B.S.R. keineswegs einen positiven Takata im Gefolge haben muß. Umgekehrt sahen wir aber in der weitaus größten Anzahl aller Fälle von positivem Takata auch eine Beschleunigung der B.S.R. Ein Faktor muß also gemeinsam auf beide Reaktionen einwirken. Der Grad freilich des Ausfalls bei beiden Reaktionen läuft keineswegs parallel. Es gibt + + + - Seren, wobei gleichzeitig nur eine geringe Zunahme der B.S.R. festzustellen war. Besonders bei Erkrankungen des Herzens ist uns diese Tatsache einige Male aufgefallen. Die abnorm niedrigen oder normalen Senkungen des Schrifttums bei gleichzeitig positiver T.R. dürften wohl durch die Ausführungen *Gemeinhardts* wenigstens zum Teil ihre Erklärung finden. Es scheint eben auch auf den Zeitpunkt der Untersuchung anzukommen. Aus den Beispielen, die uns in dieser Richtung zur Verfügung stehen, greifen wir uns eines heraus. Es handelt sich um eine akute lymphatische Leukämie. 30. 6. 37 B.S.R. 40/71, T.R. —. 12. 8. 37 B.S.R. 10/17, T.R. + +. Die B.S.R. hat eben an Faktoren mit der T.R. nur die Albumine und Globuline gemeinsam, die allein für letztere Reaktion verantwortlich sind. Bei ersterer spielen außerdem das Fibrinogen, weiterhin die Blutkörperchen mit herein.

Wenn auch hier nicht der Platz ist, näher auf die Theorien der B.S.R. einzugehen, so ist es doch angebracht, ganz kurz darauf hinzuweisen. Durch die Untersuchungen der letzten Jahre, insbesondere von *Westergreen, Theorell* und *Widström,* weiterhin durch *Bendien, Neuberg* und *Snapper* ist die überragende Bedeutung des Plasmaeiweißes für die B.S.R. klar aufgezeigt worden. Diese haben auch zahlenmäßige Beziehungen zwischen Fibrinogen, Globulin und Albumingehalt des Plasmas aufgestellt und geben sogar Formeln an, nach denen aus dem Fibrinogen-, Globulin- und Albumingehalt annähernd die Senkungsgeschwindigkeit berechnet werden kann. *v. Zárdy* und *v. Farkas* fanden, daß sich die Senkungsgeschwindigkeit ungefähr proportional dem Fibrinogen- und Globulingehalt und umgekehrt proportional dem Albumingehalt des Plasmas ändert. Eine hohe Senkung kann bedingt sein 1. durch Fibrinogenvermehrung allein, 2. durch starke Globulinvermehrung allein, 3. durch Vermehrung dieser beiden zusammen. Fibrinogenvermehrung überwiegt meist bei akuten Krankheitszuständen, bei chronischen tritt die Globulinzunahme und Anämie stark hervor, wobei sogar eine Fibrinogenvermehrung fehlen kann *(Reichel).* Albuminvermehrung wirkt der Senkungsbeschleunigung entgegen.

Es wird so verständlich, daß wir bei den weitaus meisten takatapositiven Fällen eine beschleunigte Senkung finden. Globulinvermehrung trägt hierbei die Schuld, die doch in den allermeisten Fällen festzustellen ist. Nur wenn dieselbe nicht so hochgradig ist und noch ein relativ hoher Prozentgehalt von Albumin vorhanden ist, kann die Senkung normal sein bei normalen Fibrinogenwerten. *Es leuchtet nun auch ein, daß Senkung und T.R. hinsichtlich des Grades nicht parallel laufen müssen,*

da bei der Senkung als wichtiger, wir möchten fast sagen als wichtigster Faktor das Fibrinogen noch dazukommt. In beiden Fällen bestimmen Eiweißkörper das Zustandekommen der Reaktion. Veränderungen der Eiweißkörper machen *Dirr* und *Sereslis* letzten Endes auch verantwortlich für den Unterschied im Zustandekommen der direkten und indirekten Bilirubinprobe nach *Hijmans van den Bergh.*

Man kann an diesen Tatsachen nicht mehr vorübergehen und sieht gerade aus der angeführten Gegenüberstellung der T.R. und B.S.R. die große Wichtigkeit dieser Körperklasse im pathologischen Geschehen, die nur allzu leicht infolge der Schwierigkeit des Problems und der Fülle anderer wichtiger Fragestellungen, wie z. B. Hormone und Vitamine, übersehen wird.

Zusammenfassung.

1. Qualitative Untersuchungen der Niederschläge bei positivem Takata ergaben das Vorhandensein von Eiweiß und Hg in denselben.

2. Quantitative Bestimmungen der Flockungen in den einzelnen Röhrchen ergaben folgendes Bild:

a) Chlor fehlt vollständig, daher schalten auch alle Quecksilberchloridverbindungen im Niederschlag aus.

b) Der Eiweißgehalt im Niederschlag nimmt im allgemeinen bis zur Verdünnung $^1/_{32}$ zu und fällt dann der Verdünnung parallel ab. Von der Verdünnung $^1/_{64}$ ab fällt das gesamte vorhandene Eiweiß, bei Niederschlägen mit klarer Lösung, nahezu vollständig aus.

c) Hg ist in den Verdünnungen $^1/_2$, $^1/_4$ und $^1/_8$ meist nicht im Niederschlag, sondern dieser besteht aus reinem Eiweiß. Dann nimmt es zu, wobei die Zunahme oft noch anhält, auch wenn der Eiweißgehalt des Niederschlages schon abfällt.

3. Das Hg liegt deshalb sicher zum Teil als HgO vor, ein Teil dürfte, nach der Menge im Niederschlag zu schließen, in echter salzartiger Bindung im Eiweißniederschlag vorhanden sein.

4. Es handelt sich also bei der T.R. um eine Kolloid-Kolloidreaktion, wobei das eine Kolloid HgO, das andere Eiweiß und Hg-Eiweiß ist.

5. Der positive Ausfall ist bedingt durch eine absolute oder relative Vermehrung des lyophoben Systems (Globuline) im Serumeiweiß.

6. Dies ist der Ausdruck der Veränderung der Eiweißmoleküle gegenüber deren Konstitution in normalen Seren und in weiterer Schlußfolgerung der Ausdruck einer Schädigung der Organe, die mit dem Eiweißauf- und -umbau in Zusammenhang stehen.

7. Zusammenhänge zwischen T.R. und B.S.R. bestehen nur insoweit, als sie beide positiv ausfallen, wenn der Grund hierfür bei beiden in einer starken Vermehrung der Globuline zu suchen ist.

Schrifttum.

Bendien, Neuberg u. *Snapper:* Biochem. Z. **247**, 306 (1932). — *Block:* J. of biol. Chem. **104** (1934). — *Buzagh, v.:* Kolloid-Z. **44**, 156 (1928). — Kolloidik, S. 277. Dresden: Theodor Steinkopff 1936. — *Dirr* u. *Platiel:* Z. exper. Med. Im Druck. — *Dirr* u. *Sereslis:* Z. exper. Med. Im Druck. — *Galecki:* Z. anorg. u. allg. Chem. **74**, 274 (1912). — *Gemeinhardt:* Klin. Wschr. **1935 II**, 1362. — *Gros:* Z. exper. Med. **101**, 519 (1937). — *Hahn:* Klin. Wschr. **1936 I**, 298; **1937 I**, 710. — *Heinlein:* Erg. Hyg. **20**, 274—348 (1937). — *Hugonot* et *Sohier:* C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 708 (1934). — Rev. méd.-chir. Mal. Foie etc. **9**, 5 (1934). — *Jezler:* Z. klin. Med. **111**, 48 (1929); **114**, 739 (1930). — *Lazzaro:* Policlinico **47**, 144 (1934). — *MacFarlane:* Biochemic. J. **29**, 407, 660, 1175, 1209 (1935). — *Manchot:* Der Gang der qualitativen Analyse, Manuskript Techn. Hochschule München. — *Mancke* u. *Sommer:* Münch. med. Wschr. **1936 II**, 1707. — *Ostwald* u. *Schmidt.* Kolloid-Z. **43**, 276 (1927). *Poulsson.* Lehrbuch der Pharmakologie. Leipzig: S. Hirzel 1934. — *Pauli: Pauli* u. *Valkos* Elektrochemie der Kolloide. Wien 1919. — *Rappolt:* Münch. med. Wschr. **1935 I**, 235. — *Reichel:* Blutkörperchensenkung. Wien: Julius Springer 1936. — *Röhrs* u. *Kohl-Egger:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **101**, 1 (1928). — *Rohrer:* Z. klin. Med. **123**, 637 (1933). — *Schindel:* Klin. Wschr. **1934 I**, 221. — *Schindel* u. *Barth:* Klin. Wschr. **1934 II**, 1329, 1355. — *Schreuder:* Klin. Wschr. **1936 I**, 630. — *Seiler* u. *Rehm:* Z. exper. Med. **100**, 736 (1937). — *Sörensen:* Kolloid-Z. **53**, 102, 170, 306 (1932). — *Storz* u. *Schlungbaum:* Klin. Wschr. **1933 I**, 184. — *Straub:* Zit. nach *Poulsson,* Lehrbuch der Pharmakologie, Leipzig: Hirzel 1934. — *Svedberg:* J. amer. chem. Soc. **52**, 2855 (1930); **57**, 1365 (1935). — Nature (Lond.) **1931 II**, 999. — *Takata:* Monographie. Kobe 1935. — *Takata* and *Dohmoto:* Tohoku J. exper. Med. **28**, 522. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **86**, 626 (1936). — *Ucko:* Klin. Wschr. **1935 I**, 468; **1936 II**, 1074. — *Vigada* e *Montanasi:* Riforma med. **50**, 208 (1934). — *Weltmann:* Med. Klin. **1930 I**, 240. — Wien. klin. Wschr. **1930 II**, 1301. — *Westergreen, Theorell* u. *Widström:* Z. exper. Med. **75**, 668 (1931). — *Wiegner:* Kolloid-Z. 8, 227 (1911). — *Zárday, v.* u. *v. Farkas:* Z. exper. Med. **78**, 367 (1931).

Lebenslauf.

Als Sohn des Chefarztes des Städtischen Krankenhauses a. D. Dr. *Karl Mayer* und seiner Ehefrau Wulfhilde, geb. Bruck, wurde ich am 18. 5. 1914 in Villingen i. Schwarzwald geboren. Nach 3 Jahren Volksschule besuchte ich das Realgymnasium Villingen, das ich Ostern 1932 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Anschließend ergriff ich das Studium der Medizin an der Universität Freiburg i. Br., wo ich 1933 das Vorphysikum bestand. Nach dem Besuch der Universitäten Kiel und München folgte hier das Physikum und nach weiterem Studium von 6 Semestern in Berlin und München bestand ich Weihnachten 1937 das Medizinische Staatsexamen in München mit der Note „Sehr gut". Während der Semesterferien war ich als Famulus bei meinem Vater und den Professoren Geheimrat *Stöckel, Unverricht, Weingärtner, Bessau* in Berlin tätig. Nach bestandenem Staatsexamen arbeitete ich als Medizinalpraktikant bei Geheimrat *Stöckel* und Prof. *Bessau* in Berlin, seit Juni 1938 bin ich als Medizinalpraktikant bei dem Leiter der Inneren Abteilung des Nymphenburger Krankenhauses Prof. Dr. *Kämmerer* tätig.